

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 10-287560

(43)Date of publication of application : 27.10.1998

(51)Int.Cl.

A61K 31/12
A61K 31/51

(21)Application number : 09-093292

(71)Applicant : TAISHO PHARMACEUT CO LTD

(22)Date of filing : 11.04.1997

(72)Inventor : KITAJIMA HIDEAKI
TSUNODA KENJI

(54) PHARMACEUTICAL COMPOSITION

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a safe oral pharmaceutical composition for replenishing nutrients for physical fatigue, anorexia during or after diseases, nutritional disorders, pyrogenous marantic diseases, etc., and further for nourishment, robustness and improvement in weak constitution by combining two kinds of specific compounds.

SOLUTION: This composition contains ubidecarenone and a vitamin B1 derivative. The vitamin B1 derivative is compounded in an amount of 0.2-10 pts.wt. (converted into vitamin B1) per pt.wt. of the ubidecarenone. The vitamin B1 derivative is thiamine or its salt, dicethiamine, fursulthiamine, etc., especially dicethiamine. The addition of taurine to the composition in an amount of 1-300 pts.wt. per pt.wt. of ubidecarenone is preferable from the point of effects.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 05.04.2004

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平10-287560

(43)公開日 平成10年(1998)10月27日

(51)Int.Cl. ⁶	- -	識別記号	F I	
A 6 1 K	31/12	A G Z	A 6 1 K	31/12
	31/51			31/51
				A G Z

審査請求 未請求 請求項の数5 O L (全 5 頁)

(21)出願番号	特願平9-93292	(71)出願人	000002819 大正製薬株式会社 東京都豊島区高田3丁目24番1号
(22)出願日	平成9年(1997)4月11日	(72)発明者	北島 秀明 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内
		(72)発明者	角田 健司 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内
		(74)代理人	弁理士 北川 富造

(54)【発明の名称】 医薬組成物

(57)【要約】

【課題】 肉体疲労・病中病後・食欲不振・栄養障害・発熱性消耗性疾患などの栄養補給、滋養強壮および虚弱体質を改善し、かつ、長期間服用しても安全な経口用組成物を提供することにある

【解決手段】 ユビデカレノンおよびビタミンB₁誘導体を配合したことを特徴とする肉体疲労回復剤。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 ユビデカレノンおよびビタミンB₁誘導体を配合したことを特徴とする医薬組成物。

【請求項2】 肉体疲労回復剤である請求項1記載の医薬組成物。

【請求項3】 ビタミンB₁誘導体がジセチアミンである請求項1または2に記載の医薬組成物。

【請求項4】 さらにタウリンを含有してなる請求項1～3のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項5】 ユビデカレノン1重量部に対して、ビタミンB₁誘導体がビタミンB₁換算量で0.2～10重量部である請求項1～4のいずれかに記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、肉体疲労を改善する効果を有する医薬組成物の開発を目的とする。

【0002】

【従来の技術】従来、肉体疲労、病中病後、食欲不振、栄養障害、発熱性消耗性疾患などの栄養補給、滋養強壮、虚弱体質の改善または回復などの効果を目指した様々な物質が開発されてきているが、十分な効力と高い安全性を併せ持ったものは知られていない。

【0003】ユビデカレノンは、虚血による心筋障害の改善作用、低下した心拍出量の改善作用、アルドステロンによるNa貯留の拮抗作用などが知られている。また、経口投与でミトコンドリアに取り込まれることも知られている。これらの薬理作用を基にして、軽度および中等度のうっ血性心不全による浮腫、肺うっ血、肝腫脹、狭心症状などの改善に用いられている。

【0004】また、ビタミンB₁の誘導体は、ビタミンB₁の需要が増大し、食事からの摂取が不十分な場合（例えば、消耗性疾患、甲状腺機能亢進症、妊産婦、授乳婦、激しい肉体疲労時など）の補給やウェルニッケ脳炎、脚気衝心、神経痛、筋肉痛、関節痛、末梢神経炎、末梢神経麻痺、中枢神経障害、心筋代謝障害、便秘などの胃腸運動機能障害のときなどに用いられている。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、肉体疲労を回復し、かつ、長期間服用しても安全な医薬組成物を提供することにある。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、前記目的の達成のため種々検討した結果、ユビデカレノンおよびビタミンB₁誘導体を組み合わせ経口投与すると、ミトコンドリア内のチトクロム電子伝達系におけるエネルギー代謝が改善され、酸化リン酸化を促進し、低酸素条件下でも酸素利用効率を改善し、ATP産生率を高める事を見出した。その結果、そのような組成物が肉体疲労を回復する効果を有することを見出し本発明を完成した。

【0007】すなわち本発明は、ユビデカレノンおよびビタミンB₁誘導体を配合したことを特徴とする医薬組成物である。

【0008】

【発明の実施の形態】本発明においてビタミンB₁誘導体とは、チアミンもしくはその塩、ジセチアミン、フルスルチアミン、チアミンジスルフィド、ビスベンチアミン、ビスブチチアミン、チアミンモノホスフェイトジスルフィド、ベンフォチアミン、シコチアミン、オクトチアミン、プロスルチアミンなどがあげられるが、効果の点から最も好ましいものとしてジセチアミンをあげることができる。

【0009】本発明における各成分の配合比率については、ユビデカレノン1重量部に対してビタミンB₁誘導体はビタミンB₁量に換算して0.2～10重量部であり、好ましくは0.5～3重量部である。

【0010】本発明においては、さらにタウリンを配合すると効果の点から好ましい。タウリンを配合する場合の配合量は、ユビデカレノン1重量部に対して1～300重量部であり、好ましくは5～200重量部である。

【0011】有効投与量については、ユビデカレノンが成人で1日5mg～50mgであり、好ましくは10mg～30mgである。チアミン誘導体はビタミンB₁量に換算して成人で1日1mg～100mgであり、好ましくは5mg～30mgである。タウリンは、成人で1日10mg～3000mgであり、好ましくは50mg～2000mgである。

【0012】本発明においては、前記必須成分の他、例えばビタミンB₂、ビタミンB₆、ビタミンB₁₂、ビタミンC、ビオチン、カルニチン、パントテン酸、ニコチン酸などの水溶性ビタミン、ビタミンA、ビタミンE、ビタミンDなどの脂溶性ビタミン、カフェインなどのキサンチン誘導体、人參、地黄などの生薬、カルシウム、マグネシウムなどのミネラル、メチオニン、ロイシンなどのアミノ酸などを本発明の効果を損なわない範囲で配合することができる。

【0013】本発明の経口組成物は、そのままあるいは必要に応じて他の公知の添加剤、例えば、賦形剤（D-ソルビトール、D-マンニトール、キシリトールなどの糖アルコール、ブドウ糖、白糖、乳糖、果糖などの糖類、結晶セルロース、カルメロースナトリウム、リン酸水素カルシウム、コムギデンプン、コメデンプン、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、デキストリン、β-シクロデキストリン、軽質無水ケイ酸、酸化チタン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムなど）、pH調製剤（クエン酸、リンゴ酸、リン酸水素ナトリウム、リン酸二カリウムなど）、清涼化剤（l-メントール、ハッカ水など）、懸濁化剤（カオリン、カルメロースナトリウム、キサンタンガム、メチルセルロース、トラガントなど）、消泡剤（ジメチルポリシロキサン、シリコ

ン消泡剤など)、粘稠剤(キサンタンガム、トラガント、メチルセルロース、デキストリンなど)、溶解補助剤(エタノール、ショ糖脂肪酸エステル、マクロゴールなど)、崩壊剤(低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルスターチ、部分アルファー化デンプンなど)、結合剤(メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニールピロリドン、ゼラチン、アラビアゴム、エチルセルロース、ポリビニルアルコール、プルラン、アルファー化デンプン、カンテン、トラガント、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸プロピレングリコールエステルなど)、滑沢剤(ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸ポリオキシル、セタノール、タルク、硬化油、ショ糖脂肪酸エステル、ジメチルポリシロキサン、ミツロウ、サラシミツロウなど)、抗酸化剤(ジブチルヒドロキシルエニル(BHT)、没食子酸プロピル、ブチルヒドロキシアニソール(BHA)、トコフェロール、クエン酸など)、コーティング剤(ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、アミノアルキルメタアクリレートコポリマー、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、メタアクリル酸コポリマー、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、セラックなど)、着色剤(ウコン抽出液、リボフラビン、酸化チタン、カロチン液など)、矯味剤(アスパルテーム、アスコルビン酸、ステビア、メントール、カンゾウ粗エキス、単シロップなど)、界面活性剤(ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、モノステアリン酸グリセリン、モノステアリン酸ソルビタン、モノラウリン酸ソルビタン、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレン、ポリソルベート類、ラウリル硫酸ナトリウム、マクロゴール類、ショ糖脂肪酸エステルなど)、可塑剤(クエン酸トリエチル、ポリエチレングリコール、トリアセチン、セタノールなど)、着色料、香料などを混合して、常法により、液剤、錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、ドライシロップ剤などの経口製剤とすることができる。

【0014】

【発明の効果】本発明により、肉体疲労の回復に有効な経口製剤を得ることが可能になった。

【0015】

【実施例】以下、実施例および試験例により、本発明を具体的に説明する。

【0016】実施例1

ユビデカレノン	1500mg
ジセチアミン	500mg
タウリン	100g
ビタミンB ₂	25g
ビタミンB ₆	250mg
イノシトール	2500mg
ニコチン酸アミド	1000mg
無水カフェイン	2500mg

蒸留水に上記成分とショ糖800g、D-ソルビトール250g、クエン酸25gおよびポリオキシエチレン硬化ヒマシ油5gを加えて攪拌し均一にした。その後、クエン酸ナトリウムにてpHを2.7に調整後蒸留水を加え、5000ml液剤とした。

【0017】実施例2

ユビデカレノン	400mg
ジセチアミン	400mg
タウリン	20g
ビタミンB ₂	100mg
ビタミンB ₆	100mg
ニコチン酸アミド	400mg
イノシトール	1000mg
塩化カルニチン	1000mg
ビオチン	1500μg
アスパラギン酸カリウム	2000mg
アスパラギン酸マグネシウム	2000mg
グルコン酸カルシウム	4000mg
無水カフェイン	1000mg

蒸留水に上記成分とショ糖280g、キシリトール80g、ステビア300mg、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油2gおよびリンゴ酸ナトリウム10gを加えて攪拌し均一にした。その後、クエン酸にてpHを2.8に調整後、蒸留水を加え、1000ml液剤とした。

【0018】実施例3

ユビデカレノン	1000mg
ジセチアミン	2000mg
タウリン	20g
ビタミンC	40g
フマル酸第1鉄	3000mg
ビタミンB ₁₂	6000μg
葉酸	100mg
炭酸カルシウム	20g
炭酸マグネシウム	10g
ビタミンB ₂	500mg
ニコチン酸アミド	5000mg
ビタミンB ₆	1000mg
パントテン酸カルシウム	3000mg
ビタミンA	200000I.U.
ビタミンD ₃	20000I.U.
ビタミンE	1000mg

上記成分と炭酸水素ナトリウム30g、ポリビニルピロ

リドン50g、軽質無水ケイ酸40g、ステアリン酸マグネシウム3.2g、ポリエチレングリコール90g、アスパルテーム6g、ポリソルベート80 50gを秤量し、香料を微量加えて、均一に混合した後、錠剤300錠とした。

【0019】実施例4

ユビデカレノン	300mg
ジセチアミン	200mg
タウリン	15g
ビオチン	5000 μ g
パントテン酸ナトリウム	500mg
ニコチン酸アミド	300mg
ビタミンB ₂	50mg
ビタミンB ₆	50mg
人参エキス	6000mg(原生薬換算量)
鹿茸エキス	100mg(原生薬換算量)
枸杞子エキス	2000mg(原生薬換算量)
牛黄エキス	10mg(原生薬換算量)
ローヤルゼリー	1000mg
無水カフェイン	500mg

蒸留水に上記成分とショ糖140g、D-ソルビトール50g、クエン酸ナトリウム5gおよびポリオキシエチレン硬化ヒマシ油1gを加えて攪拌し均一にした。その後安息香酸ナトリウムにてpHを4.2に調整後、蒸留水を加え500ml液剤とした。

【0020】実施例5

ユビデカレノン	500mg
ジセチアミン	2000mg
タウリン	10g
ビタミンA	200000I.U.
ビタミンD	100000I.U.
ビタミンE	1200mg
ビタミンB ₂	500mg
ビタミンB ₆	500mg
ビタミンB ₁₂	500mg
ビタミンC	12.5g
ニコチン酸アミド	2000mg
パントテン酸カルシウム	1000mg
葉酸	20mg
ビオチン	7500 μ g
塩化カルニチン	5000mg
炭酸カルシウム	15g
炭酸マグネシウム	13g
硫酸鉄	3500mg

上記成分と乳糖250g、マルチトール10g、クエン酸50g、軽質無水ケイ酸5g、ステアリン酸マグネシウム2g、ポリエチレングリコール10gおよびポリソルベート80 8gを秤量し、香料を微量添加し、均一に混合した後、錠剤500錠とした。

ウム2g、ポリエチレングリコール10gおよびポリソルベート80 8gを秤量し、香料を微量添加し、均一に混合した後、錠剤500錠とした。

【0021】実施例6

ユビデカレノン	3000mg
ジセチアミン	700mg
タウリン	200g
ビオチン	50mg
塩化カルニチン	5000mg
パントテン酸ナトリウム	5000mg
ビタミンB ₂	500mg
ビタミンB ₆	500mg
ニコチン酸アミド	3000mg
ビタミンC	50g
無水カフェイン	5000mg

蒸留水に上記成分とショ糖1400g、D-ソルビトール200g、ステビア1.5g、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油20gおよびクエン酸35gを加えて攪拌し均一にした。その後、クエン酸ナトリウムにてpHを2.8に調整後、蒸留水を加え、10lの液剤とした。

【0022】実施例7

ユビデカレノン	300mg
ジセチアミン	200mg
アスパラギン酸マグネシウム	2000mg
アスパラギン酸カルシウム	4000mg
ビタミンB ₂	100mg
ビタミンB ₆	100mg
ビタミンB ₁₂	2000 μ g
タウリン	60g
無水カフェイン	1000mg

蒸留水に上記成分とショ糖480g、D-ソルビトール100g、クエン酸6gおよびポリオキシエチレン硬化ヒマシ油1gを加えて攪拌し均一にした。その後、安息香酸ナトリウムにてpHを3.0に調整後、蒸留水を加え2000ml液剤とした。

【0023】試験例1

Sprague-Dawley系雄性ラット(平均体重250g)を1群8頭の6群に分けて用いた。尚、飼料は市販のF-2飼料を自由摂取とし、飲料水は水道水を与えて、1週間予備飼育した。

【0024】予備飼育後、無処置時の自発運動量をアニメックス(活動量測定装置)を用いて24時間連続して測定し、前値とした。前値測定後、直ちに運動負荷として2時間の強制水泳を施した。強制水泳終了直後に各被験体を経口投与し、再びアニメックスにて24時間の自発運動量を測定した。

【0025】被験体として①ユビデカレノン+ジセチアミン+タウリン混合液、②ユビデカレノン+ジセチアミン混合液、③ユビデカレノン溶液、④ジセチアミン溶液、⑤タウリン溶液、⑥生理食塩水をそれぞれ用いた。

各水溶液におけるユビデカレノン、ジセチアミンおよびタウリンの濃度は、それぞれ6mg/ml、10mg/ml、100mg/mlに調製した。また、投与量については、ラット体重1kg当たり1mlの割合で経口投与した。

【0026】各被験体投与による強制水泳負荷前後の24時間の総移動距離を表1に示した。

【0027】

【表1】

被 験 体	24時間の総移動距離 (m)		回復率 (%)
	強制水泳負荷前	強制水泳負荷後	
①ユビデカレノン+ジセチアミン+タウリン	1630±124	1462±141	89.7
②ユビデカレノン+ジセチアミン	1558±119	1285±128	82.5
③ユビデカレノン	1606±135	723±74	45.0
④ジセチアミン	1623±98	652±62	40.2
⑤タウリン	1954±103	755±68	38.6
⑥生理食塩水	1612±107	389±53	24.1

回復率：強制水泳後／強制水泳前×100

【0028】試験例2

Sprague-Dawley系雄性ラット（平均体重200g）を用い、運動（強制水泳）負荷実験を行った。強制水泳負荷の条件としては、ラットにそれぞれ体重の約5～10%の負荷（オモリ）を頸部につけ、1日1回、30分間とした。

【0029】運動負荷群（N=8）では、強制水泳負荷を12日間連続して行い、負荷後、被験体として①ユビデカレノン+ジセチアミン+タウリン混合液、②ユビデカレノン+ジセチアミン混合液、③ユビデカレノン溶液、④ジセチアミン溶液、⑤タウリン溶液、⑥生理食塩

水の摂取を自由選択として運動負荷1日目から12日目まで行い、それらの総摂取量をそれぞれ非運動群（N=8）と比較実験をした。

【0030】尚、各水溶液におけるユビデカレノンは6mg/ml、ジセチアミンは10mg/ml、タウリンは100mg/mlに調製したものをを用いた。各被験体の、各群における運動群と非運動群の溶液摂取量を図1に示した。

【図面の簡単な説明】

【図1】 運動負荷群および対象群の溶液摂取量を示した図である。

【図1】

